

Sunitinib indukálta „off-target” mellékhatások terápiás jelentősége

Maráz Anikó, Cserhádi Adrienn, Uhercsák Gabriella, Szilágyi Éva, Varga Zoltán, Kahán Zsuzsanna

Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinika, Szeged

Az áttétes világossejtes veserák terápiájának bázisgyógyszere a sunitinib. Elemzésünk célja a sunitinib hatékonyságának retrospektív értékelése volt a napi betegellátás körülményei között, a leggyakoribb mellékhatások és klinikai jellemzők függvényében. Kilencvennégy, áttétes világossejtes veserákos, sunitinibkezelésben részesülő beteg adatait értékeltük retrospektív módon a hatékonyság és a toxicitás szempontjából. Vizsgáltuk a progressziómentes túlélést (PFS) és teljes túlélést (OS) potenciálisan befolyásoló tényezőket (kor, nephrectomia, valamint a nem vaszkuláris endothelialis növekedési faktor receptorhoz (VEGFR) kapcsolt, „off-target” mellékhatások). Komplet remisszió 8 (8,5%), részleges remisszió 30 (31,9%), így objektív tumorválasz 38 (40,4%), stabil betegség 50 (53,1%) esetben alakult ki. A medián PFS 18,3 hónap (95% CI 14,45–22,14), a medián OS 27,9 hónap (95% CI 20,95–34,85) volt. Kedvezőbb volt a PFS és OS hypothyreosis ($p_{PFS}=0,005$, $p_{OS}=0,043$), kéz-láb szindróma ($p_{PFS}=0,006$, $p_{OS}=0,008$), grade ≥ 2 neutropenia ($p_{PFS}=0,003$, $p_{OS}=0,008$) és thrombocytopenia ($p_{PFS}=0,01$, $p_{OS}=0,011$) kialakulása esetén. A kedvező túlélési eredményekhez fontos a menedzselhető mellékhatások effektív ellátása (melyek jelentős része potenciálisan prediktív jelleggel bírhat), valamint a dózisintenzitás tartása, mely által a napi rutinellátás és a klinikai vizsgálatok alkalmával elért hatékonysági és biztonságossági eredmények összemérhetőek. Magyar Onkológia 58:167-172, 2014

Kulcsszavak: áttétes veserák, sunitinib, mellékhatás, potenciális biomarker, prediktív marker

Sunitinib is a basic medicine in the therapy of metastatic clear cell renal carcinoma. Our aim was to retrospectively evaluate the efficacy of sunitinib in the everyday clinical practice taking the most common side effects and clinical features into consideration. Data of ninety-four patients with metastatic, clear cell renal carcinoma, receiving sunitinib therapy were analyzed retrospectively, regarding efficacy and toxicity. Factors potentially influencing progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) [age, nephrectomy, “off-target” side effects that are not connected to vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)] were studied. Complete remission, partial remission and stable disease occurred in 8 (8.5%), 30 (31.9%) and 50 (53.1%) patients, respectively. Objective tumor response developed in 38 (40.4%) cases. Median PFS and OS were 18.3 (95% CI 14.45–22.14) and 27.9 (95% CI 20.95–34.85) months, respectively. PFS and OS were more favorable in case of hypothyreosis ($p_{PFS}=0.005$, $p_{OS}=0.043$), hand-foot syndrome ($p_{PFS}=0.006$, $p_{OS}=0.008$), grade ≥ 2 neutropenia ($p_{PFS}=0.003$, $p_{OS}=0.008$) and thrombocytopenia ($p_{PFS}=0.01$, $p_{OS}=0.011$). Effective therapy of manageable side effects (most of which have potential predictive effect) is important for favorable survival results. Maintenance of dose intensity is also essential in order to compare the daily routine with the efficacy and safety results of clinical trials.

Maráz A, Cserhádi A, Uhercsák G, Szilágyi É, Varga Z, Kahán Z. Therapeutic significance of sunitinib-induced “off-target” side effects. Hungarian Oncology 58:167-172, 2014

Keywords: metastatic renal carcinoma, sunitinib, side effect, potential biomarker, predictive marker

Levelezési cím: Maráz Anikó, Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, 6720 Szeged, Korányi fasor 12.

Telefon: 36-62-545-407; Fax: 36-62-545-922; E-mail: dr.aniko.maraz@gmail.com

Közlésre érkezett: 2014. május 20. • Elfogadva: 2014. augusztus 2.

BEVEZETÉS

A világossejtes veserák kezelésében áttörést jelentett a célzott terápiás készítmények megjelenése. Ezek a gyógyszerek specifikus célfehérjékhez kötődnek, így gátolják az áttétképződést, a tumornövekedést és az angiogenezist. Az áttétes világossejtes veserák terápiájának báziskészítménye a sunitinib (Sutent®, Pfizer), egy orálisan szedhető, multitirozinkináz receptorgátló (TKI). Legfontosabb tumorelles hatásmechanismusa a neoangiogenezis gátlása, melynek fő molekuláris célpontjai a vaszkuláris endothelialis növekedési faktor receptorok (VEGFR-1, -2 és -3). A készítmény a vérlemezke-eredetű növekedési faktor receptorok (PDGFR), valamint a KIT, RET és FLT3 receptorok inhibitora is (1). Főként jó és közepes prognózisú, döntően világossejtes szövettanú, korábban nem kezelt áttétes betegeken végzett randomizált, fázis 3-as vizsgálatban interferon- α (IFN- α) kezeléshez képest szignifikánsan hosszabb progressziómentes túlélést (PFS) (11,0 vs. 5,1 hó) és magasabb remissziós rátát (47% vs. 12%) eredményezett (2). A betegek teljes túlélését (OS) elsőként 2 éven túlra nyújtotta (26,4 vs. 21,8 hó) (3, 4). A sunitinib az európai ajánlások alapján, MSKCC jó és közepes prognózisú, előrehaladott világossejtes veserákban szenvedő betegek számára elsővonalbeli kezelésként IA evidenciával javasolt készítmény (5).

A sunitinibterápia eredményességének jellemzője a hosszán tartó, kedvező tumorválasz, melyhez szükséges a dózisintenzitás tartása és a mellékhatások megfelelő menedzselése. Leggyakoribb mellékhatásai, mint pl. a hypertonia, létrejöhetnek a VEGFR direkt gátlása által („on-target”) (6). Irodalmi adatok alapján a hypertóniának potenciálisan biomarker szerepe van (7). A kezelés további mellékhatásai kialakulhatnak egyéb, nem VEGFR-hez kapcsolt jelátviteli utakon keresztül („off-target”), mint pl. a palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma, hematológiai eltérések (pl. neutropenia, thrombocytopenia, anaemia), hypothyreosis, fáradékonyság, gastrointestinalis zavarok (pl. hasmenés, émelygés, stomatitis, dyspepsia és hányás, étvágycsökkenés, ízérzés zavara). Egyes tünetek a kezelés előrehaladtával csökkenhetnek (6, 8).

Elemzésünk célja világossejtes veserákos betegeknél első vonalban alkalmazott sunitinibterápia hatékonyságának retrospektív értékelése volt, a nem VEGFR-hoz kapcsolt mellékhatások függvényében.

BETEGANYAG, MÓDSZER

Beteganyag. A Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinikáján 94 áttétes, világossejtes veserákos, MSKCC jó és közepes prognózisú beteg 2009. szeptember és 2013. november között indult elsővonalbeli sunitinibterápiájának

retrospektív elemzése történt. Megelőző szövettani verifikáció, valamint staging vizsgálatként hasi, mellkasi CT és csontizotóp-vizsgálat minden betegnél történt. Ismert agyi áttét esetén műtétet és/vagy besugárzást követő stabil állapotban kezdődött a terápia. Előírás volt a terápia kezdetekor kardiológiai szakvizsgálat, szívultrahang, kiindulási 50% feletti bal kamrai ejekciós frakció (LVEF), beállított hypertonia, valamint a pajzsmirigyfunkciók meghatározása és euthyreosis. A betegek részletes felvilágosítást kaptak szóban és írásban a terápia előtt annak várható hatásairól, mellékhatásairól.

Gyógyszeres terápia. A betegek per os sunitinib-mono-terápiában részesültek. Többségük (85 fő, 90%) kezelése 50 mg napi dózisban 4 héten át adagolva kezdődött, melyet 2 hét gyógyszereszedési szünet követett (4/2 séma). Idős kor és társbetegségek miatt 9 (10%) betegnél napi 37,5 mg dózisban indult a kezelés. Fizikális és laborvizsgálat minimálisan 6 hetente, képalkotó, kardiológiai és pajzsmirigyfunkció-kontroll 12 hetente történt. A mellékhatások súlyosságát a National Cancer Institute által kiadott Common Terminology Criteria for Adverse Events 3.0 verzió alapján (9), a tumorválaszt 12 hetente RECIST 1.0 szerint (10) értékeltük. Külön elemeztük az első 3 hónap, valamint a teljes terápiás időtartam során kialakuló, nem VEGFR-kapcsolt mellékhatások és a PFS kapcsolatát. Dózisredukció, a dozírozási séma módosítása vagy terápiahaltás grade 3-4 thrombocytopenia, neutropenia, járást korlátozó kéz-láb szindróma, táplálkozást jelentősen befolyásoló, 10% feletti fogyást eredményező stomatitis vagy hasmenés, illetve többszörösen kombinált antihypertensív szerek ellenére kialakuló grade 3-4 hypertonia esetén történt. Dózisemlést kisfokú (RECIST 1.0 szerint 20% alatti) progresszió esetében végeztünk, amennyiben nem jelentkeztek klinikailag releváns mellékhatások. A sunitinibkezelés alatt palliatív sugárkezelés megengedett volt. A sunitinib utáni progresszió esetén további terápiaként everolimus, klinikai vizsgálatban TKI- vagy medroxiprogesteron-terápia volt alkalmazható.

Statisztikai értékelés. Minden statisztikai elemzést a 20.0 Windows verziójú SPSS rendszerrel (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) végeztünk. A PFS, OS és a kor összefüggését Cox regressziós modellel, míg a többi klinikai paraméterrel (grade ≥ 2 thrombocytopenia, neutropenia, hypothyreosis, áttétes szervek száma, nephrectomia) való összefüggését Kaplan–Meier-analízissel vizsgáltuk.

EREDMÉNYEK

Betegkarakterisztika. Nemek szerinti megoszlás alapján 78 (83%) férfi, 16 (17%) nőbeteg volt. Az átlagos életkor \pm SD 62,1 \pm 0,9 (42,3–79,1) év. Nephrectomia 78 (83%) betegnél

1. táblázat. A sunitinibkezelés leggyakoribb mellékhatásai

Mellékhatások (N=94)	Esetszám (n)	Gyakoriság (%)
Hypertonia megjelenése/romlása (minden grade)	42	44,7
Hypothyreosis (minden grade)	32	34,0
Kéz-láb szindróma (minden grade)	29	30,9
Stomatitis (minden grade)	25	26,6
Hasmenés (minden grade)	18	19,1
Szemhéjödéma (minden grade)	15	16,0
LVEF-csökkenés >20% vagy szívelégtelenség	5	5,3
Mandibula-osteonecrosis (minden grade)	5	5,3
Neutropenia grade ≥ 2	21	22,3
Thrombocytopenia grade ≥ 2	21	22,3
Anaemia grade ≥ 2	15	16,0

N: teljes betegszám, LVEF: bal kamrai ejekciós frakció

történt. Az áttétes szervrendszerek száma átlag \pm SD 2,0 \pm 0,9 (1–4). Agyi áttét 9 (9,6%), csontáttét 47 (50%), csak tüdőáttét 13 (13,8%) esetben fordult elő. A terápia kezdetekor kezelt hyperthyreosist 3 (3,2%), beállított hypertoniát 29 (30,9%) betegnél detektáltunk. A kiindulási LVEF átlag \pm SD 61,7 \pm 3,2% volt.

Dózisparaméterek, hatékonyság. Jelenleg 36 (38,3%) beteg kezelése zajlik, 47 (49%) él. Dóziscsökkenés nem történt 52 (55,3%) betegnél (50 mg/napi adagolás 4/2 vagy 2 \times 2/1 sémában, vagy 37,5 mg napi dózis folyamatosan adagolva). Első szintű dóziscsökkenést (37,5 mg/napi adagolás 4/2 vagy 2 \times 2/1 sémában, vagy 25 mg napi dózis folyamatosan adagolva) 33 (35,1%) páciensnél, második szintű dóziscsökkenést (25 mg napi dózis 4/2 vagy 2 \times 2/1 sémában) 9 (9,6%) esetben végeztünk. A dozírozási séma módosítása 32 (34%) betegnél, dózisemelés 14 (14,9%), palliatív sugárkezelés 19 (20,2%) esetben történt. Hét napon túli ciklushalasztás 21 (22,3%) esetben volt

szükséges (infekció, sérvműtét, fogászati beavatkozás, hasmenés, neutropenia, kardiális dekompenzáció, képalkotó vizsgálat szervezési nehézségei, radiológiai revízió miatt), átlag \pm SD 7,9 \pm 3,7 nap időtartamban. Legjobb tumorválaszként komplett remisszió 8 (8,5%), parciális remisszió 30 (31,9%), stabil betegség pedig 50 (53,2%) esetben alakult ki. A sunitinibkezelést 6 (6,4%) esetben kellett 12 héten belül végleg felfüggeszteni, progresszió miatt. A medián PFS 18,3 hónap (95% CI 14,45–22,14) a 20,33 hónapos (2,13–85,3) medián követési idő alatt. A dózisredukció nem befolyásolta a PFS-t sem az első 3 hónapban elvégezve ($p=0,14$), sem a teljes terápia során ($p=0,433$). A sunitinib utáni progresszió esetén további terápiaként everolimuskezelést 14 (14,9%), medroxi-progeszteront 21 (22,3%), TKI-t 3 (3,2%) esetben alkalmaztunk. A medián OS 27,9 hónap (95% CI 20,95–34,85) volt.

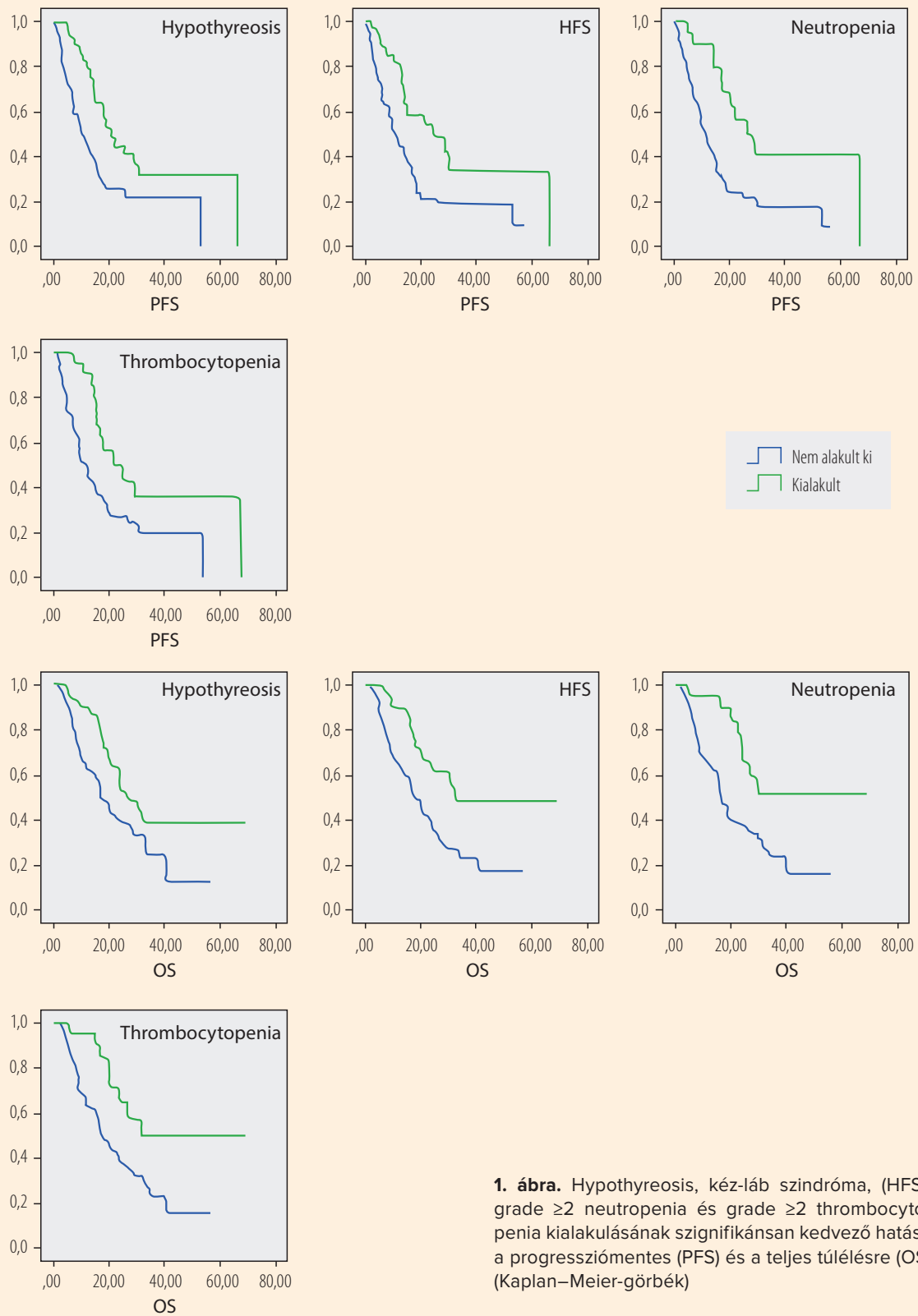
Mellékhatások. A leggyakoribb mellékhatás az „on-target” hypertonia kialakulása vagy romlása volt, 42 (44,7%) esetben. Az „off-target” mellékhatások között 20% feletti arányban hypothyreosis 32 (34%), kéz-láb szindróma 29 (30,9%), stomatitis 25 (26,6%), valamint a grade ≥ 2 neutropenia 21 (22,3%) és thrombocytopenia 21 (22,3%) fordult elő (1. táblázat).

Összefüggések a PFS, OS, a klinikai jellemzők és az „off-target” mellékhatások között. Az általunk elemzett betegpopuláció esetében a PFS nem függött a betegek életkorától ($p=0,709$), valamint a csontáttét jelenlététől ($p=0,089$). Rövidebb volt a PFS, ha nem történt nephrectomia ($p<0,001$), ha agyi áttét volt jelen a kiinduláskor ($p=0,03$), illetve több áttétes szervrendszer esetén ($p<0,001$). Kedvezőbb PFS-sel és OS-sel korrelált a hypothyreosis kialakulása, a kéz-láb szindróma megjelenése, grade ≥ 2 neutropenia és a grade ≥ 2 thrombocytopenia (2. táblázat, 1. ábra). Az egyéb vizsgált „off-target” mellékhatások, mint a stomatitis ($p=0,973$), hasmenés ($p=0,992$), szemhéjödéma ($p=0,914$), LVEF-csökkenés ($p=0,781$), mandibula-osteonecrosis ($p=0,648$) és anaemia ($p=0,131$) megjelenése nem mutatott összefüggést a PFS-sel.

2. táblázat. Összefüggés a PFS, OS és egyes „off-target” mellékhatások között

N=94	Hypothyreosis (minden grade)		Kéz-láb szindróma (minden grade)		Neutropenia grade ≥ 2		Thrombocytopenia grade ≥ 2	
Kialakult-e?	nem	igen	nem	igen	nem	igen	nem	igen
n	62	32	65	29	73	21	73	21
Medián PFS (\pm SE)	12,4 (\pm 2,4)	25,5 (\pm 5,5)	13,2 (\pm 1,9)	31,4 (\pm 10,5)	15,0 (\pm 2,3)	32,7 (\pm 7,1)	14,1 (\pm 1,9)	27,1 (\pm 8,3)
p-érték	0,005		0,006		0,003		0,01	
Medián OS (\pm SE)	21,4 (\pm 2,8)	32,7 (\pm 6,5)	21,4 (\pm 2,9)	39,9 (\pm 3,6)	21,3 (\pm 2,5)	-	21,4 (\pm 2,4)	-
p-érték	0,043		0,008		0,008		0,011	

N: teljes betegszám, n: esetszám, PFS: progressziómentes túlélés, OS: teljes túlélés, SE: standard error



MEGBESZÉLÉS

Elemzésünk alapján a sunitinibterápia kedvező progressziómentes túlélést eredményezett az MSKCC jó és közepes prognózisú, áttétes, világossejtes veserákos betegek elsővonalbeli ellátása során. Az általunk elért PFS hosszabb, mint a fázis 3-as vizsgálat eredménye (2). A metasztatikus vesetumoros betegek medián teljes túlélése napjainkban meghaladja a 2 évet (3), ahogyan ez az általunk vizsgált betegpopuláció esetében is észlelhető. A TKI-érában a nephrectomia szerepe nem egyértelmű. Jelenlegi ismereteink alapján javasolt elvégzése jó állapotú betegeknél a szisztémás kezelések előtt, bár a túlélési javulást mutató randomizált vizsgálatok még IFN α -terápiával kombináltan történtek (11, 12). Az általunk értékelt betegek 82%-ában történt nephrectomia, az operált betegek progressziómentes túlélése kedvezőbb volt. A klinikai lefolyásnak megfelelően rövidebb volt a PFS agyi áttét és többszörösen érintett áttétes szervrendszer esetén, bár a csontáttét jelenléte betegeinknél nem befolyásolta a kimenetelt.

Az optimalizált gyógyszeres kezelésnek három fő pillére van. Az egyik a megfelelő dózizálás, az egyénileg titrált, még tolerálható, maximális napi dózis alkalmazásával és a legkedvezőbb adagolási séma megválasztásával, melynek fontos része a komorbiditások felmérése. A másik a részletesen tájékoztatott betegek aktív közreműködését igénylő, helyes mellékhatás-menedzsment, a harmadik pedig a kellően hosszú terápiás időtartam (4, 13). Az alkalmazott dózis jelentőségét Houk és munkatársai is elemezték, publikációjukban a CR és PR arányosan nőtt az átlagdózis értékével, valamint hosszabb volt a progresszióig eltelt idő (TTP) és az OS magasabb sunitinibexpozíció esetén (1). Betegeink 45%-ánál nem történt dózisredukció, kettes szintű redukció pedig 10% alatt volt szükséges. A dózisintenzitás tartásának fontossága jól ismert az irodalmi adatokból, mégis a jelen vizsgálati populáció esetében a dózisredukció ellenére nem volt kedvezőtlenebb a PFS. Dózismódosítás és/vagy az adagolási regimen változtatása alaposan megfontolva, egyértelmű klinikai indikáció esetén történt.

Egyre több a klinikai adat arra vonatkozólag, hogy bizonyos célzott terápiás szerek mellékhatásai pozitív prediktív markerek lehetnek a hatékonyság előjelzésében (7, 12–15), bár ezek egyértelmű prospektív validációja még nem történt meg. A sunitinib kapcsán a legtöbb elemzés a VEGFR-kapcsolt hipertonia potenciálisan prediktív szerepéről ismert (7, 13–15). Többnyire retrospektív vagy kis esetszámú prospektív elemzések alapján publikálták, hogy pozitív prediktív jelleggel bírhat a myelosuppressio (16), a kéz-láb szindróma (17), a fáradékonyság/gyengeség (18) és a hypothyreosis megjelenése (19) is, melyet eredményeink is megerősítenek.

A sunitinibkezeléssel összefüggő grade ≥ 2 neutropenia hosszabb túléléssel társult Donskov és társai közleményében (16). A sunitinibkezelés során kialakuló neutropenia kialakulásában és klinikai jellemzőiben eltér a klasszikus kemoterápia indukálta neutropeniától, patomechanizmusában a neutrofil granulociták érfalra történő kitapadására a vezető szerep, ami nem feltétlenül jelent valós vérsejtszámcsökkenést. Grade 2 esetben nem szükséges dózismódosítás, grade 3 esetben néhány napos halasztás, grade 4-ben G-CSF-szupportáció és/vagy dózismódosítás lehetséges (4, 13). Az irodalmi adatokban a grade >1 thrombocytopenia kialakulása is szignifikánsan hosszabb túléléssel (TTP, PFS, OS) társult (16). Menedzselésében grade 2 súlyosságig nincs teendő. Grade 3 súlyosság esetén javasolt felfüggeszteni a kezelést, majd ha visszaállt grade 2-re, akkor változatlan dózisban kell folytatni a terápiát. Ha perzisztál a grade 3 toxicitás, dózismódosítást ajánlott végezni (4, 13). Azon betegeinknél, akiknél grade ≥ 2 neutropenia és/vagy grade ≥ 2 thrombocytopenia alakult ki, mi is hosszabb PFS-eredményt detektáltunk, a dozírozási sémától függetlenül. Azok az eseteink, melyekben kéz-láb szindróma jelent meg, szintén kedvezőbb kimenetelűek voltak, a korábbi nemzetközi közleményekhez hasonlóan, ahol a sunitinibkezelés által indukált kéz-láb szindróma szignifikánsan hosszabb túléléssel társult (17). A kéz-láb szindróma megelőzésére javasolt pedikűr, manikűr a kezelés megkezdése előtt, zsírosító kenőcsök, pl. magisztrális kéz-láb kenőcs, pamutkesztyű, pamutzokni viselése a terápia alatt, esetleg tapaszok alkalmazása a terhelt felületekre, megfelelő lábbelik használata, lágy talpbetétekkel (4, 13). A sunitinibkezelés alatt megjelenő gyengeség, fáradtság magasabb TTP-, PFS- és OS-értékekkel korrelált Davis és társainak munkájában (18). Biostatistikai analízisek alátámasztották, hogy a fenti mellékhatások hosszabb gyógyszer-expozíció esetén teljednek ki. Ennek a tünetegyüttesnek számos előidézője lehet, mint a hypophosphataemia, hypothyreoidismus, anaemia, depresszió vagy a fájdalom. Prospektív exploratív analízis alapján a hypothyreosis is potenciálisan pozitív prediktív markerként jelenik meg irodalmi adatok szerint a teljes és a progressziómentes túlélés tekintetében (19), mely az általunk vizsgált betegeknél is a kedvezőbb kimenetellel mutatott összefüggést. A fentiek figyelembevételével elmondható, hogy a felsorolt mellékhatások potenciálisan pozitív prediktív marker jellege, egybecsengően a korábbi nemzetközi publikációkkal (13, 16–19), általunk is megerősítést nyert, bár széles körű alkalmazásához prospektív validáció szükséges. A sunitinibkezelés mellett 38%-os objektív tumorválasz alakult ki betegeinknél, komplett remisszió 8%-ban. A kedvező tumorválasz hosszabb PFS-sel korrelál irodalmi adatok alapján, valamint jelentős hatással van a betegek teljes túlélésére is, mely megerősíti az optimálisan alkalmazott első vonalbeli terápia fontosságát (20). Komplett remisszió esetén egyelő-

re nincs egyértelmű prospektív vizsgálat arra vonatkozóan, hogy a betegek túlélését hogyan befolyásolja a terápia folytatása vagy felfüggesztése. Retrospektív közleményekben magas a kiújulási ráta (21), emiatt minden betegnél egyéni mérlegelés történt. Betegeink 50%-ában folytattuk a kezelést, 25%-ban fél éves drug holiday utáni progresszió után újraindítottuk a sunitinibet, 25%-ban pedig 6 hónapos komplett remisszió után obszerváció történik.

Összefoglalva: A sunitinib az áttétes veserák elsővonalú kezelésének standard gyógyszere, a hazai gyakorlatban legszélesebb körben alkalmazott és ismert terápiás lehetőség. A kedvező túlélési eredményekhez fontos a sokrétű, de menedzselhető, többnyire potenciális pozitív prediktív jelleggel bíró mellékhatások effektív ellátása, valamint a dózisintenzitás tartása. Részletesen felvilágosított, jól közreműködő betegek sunitinibterápia alkalmazásában jártas szakemberek által történő kezelésétől várható a legmagasabb hatékonyság, mely a rutin betegellátás keretei között a klinikai vizsgálatok során dokumentált hatékonysági eredményeket meg is haladhatja.

IRODALOM

- Houk BE, Bello LC, Poland B, et al. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 66:357–371, 2010
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356:115–124, 2007
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 27:3584–3590, 2009
- Schmidinger M, Arnold D, Szczylik C, et al. Optimizing the use of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: an update from clinical practice. *Cancer Invest* 28:856–864, 2010
- Escudier B, Eisen T, Porta C, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 23:65–71, 2012
- Schmidinger M, Bellmunt J. Plethora of agents, plethora of targets, plethora of side effects in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treatment Rev* 36:416–424, 2010
- Rini BI, Cohen DP, Lu DR, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 103:763–773, 2011
- Sutent - summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf
- Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0 issued by National Cancer Institute EORTC, 09.08, 2006. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
- Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 92:205–214, 2000
- Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 358:966–970, 2001
- Jonasch E, Haluska FG. Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical applications, and toxicities. *Oncologist* 6:34–55, 2001
- Castellano D, Ravaud A, Schmidinger M, et al. Therapy management with sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: Key concepts and the impact of clinical biomarkers. *Cancer Treatment Rev* 39:230–240, 2013
- Dienstmann R, Brana I, Rodon J, et al. Toxicity as a biomarker of efficacy of molecular targeted therapies: focus on EGFR and VEGF inhibiting. *Anticancer Drugs Oncol* 16:1729–1740, 2011
- Di Fiore F, Rigal O, Menager C, et al. Severe clinical toxicities are correlated with survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with sunitinib and sorafenib. *Br J Cancer* 105:1811–1813, 2011
- Donskov F, Cams A, Barrios C. Neutropenia and thrombocytopenia during treatment as biomarkers of sunitinib efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Eur J Cancer* 47(Suppl 1):S136, 2011
- Puzanov I, Michaelson D, Cohen D, et al. Evaluation of hand-foot syndrome (HFS) as a potential biomarker of sunitinib (SU) efficacy in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) and gastrointestinal stromal tumour (GIST). *Eur J Cancer* 47(Suppl 1):S182, 2011
- Davis MP, Figlin R, Hutson TE. Asthenia and fatigue as potential biomarkers of sunitinib efficacy in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 47(Suppl 1):S135, 2011
- Schmidinger M, Vogl UM, Bojic M, et al. Hypothyroidism in patients with renal cell carcinoma: blessing or curse? *Cancer* 117:534–544, 2011
- Molina M, Zhang J, Lin X, et al. Sunitinib objective response (OR) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Analysis of 1,059 patients treated on clinical trials. *J Clin Oncol* 30(Suppl): abstr. 4542, 2012
- Albiges L, Oudard S, Negrier S, et al. Complete remission with tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 30:1–6, 2012